

日 本 国 特 許 庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

26.11.99

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

1 9 9 8 年 1 1 月 2 7 日

REC'D 28 JAN 2000

出 願 番 号  
Application Number:

平成 1 0 年 特 許 願 第 3 5 3 9 2 7 号

出 願 人  
Applicant (s):

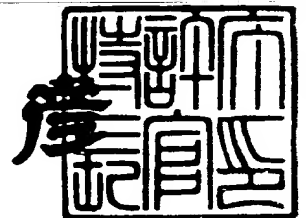
小林製薬株式会社  
長岡 均

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 0 年 1 月 7 日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Patent Office

近 藤 隆 彦



出 証 番 号 出 証 特 平 1 1 - 3 0 9 1 5 8 1

【書類名】 特許願

【整理番号】 982129

【提出日】 平成10年11月27日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K  
C12N

【発明の名称】 シイタケ菌糸体抽出物由来の L A K 活性増強物質

【請求項の数】 3

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市淀川区三津屋南 3-13-35 小林製薬株式会社内

【氏名】 浅野 健治

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市淀川区三津屋南 3-13-35 小林製薬株式会社内

【氏名】 松田 由紀子

【発明者】

【住所又は居所】 佐賀県佐賀市八戸溝 3 丁目 10 番 5 1 1 号

【氏名】 田島 裕

【特許出願人】

【識別番号】 000186588

【氏名又は名称】 小林製薬株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 390041243

【氏名又は名称】 長岡 均

【代理人】

【識別番号】 100089705

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大手町ビル 2  
06 区 ユアサハラ法律特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 社本 一夫

【電話番号】 03-3270-6641

【代理人】

【識別番号】 100071124

【弁理士】

【氏名又は名称】 今井 庄亮

【代理人】

【識別番号】 100076691

【弁理士】

【氏名又は名称】 増井 忠武

【代理人】

【識別番号】 100075236

【弁理士】

【氏名又は名称】 栗田 忠彦

【代理人】

【識別番号】 100075270

【弁理士】

【氏名又は名称】 小林 泰

【代理人】

【識別番号】 100096013

【弁理士】

【氏名又は名称】 富田 博行

【代理人】

【識別番号】 100091638

【弁理士】

【氏名又は名称】 江尻 ひろ子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 051806

特平 1 0 - 3 5 3 9 2 7

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9719942

【書類名】 明細書

【発明の名称】 シイタケ菌糸体抽出物由来の L A K 活性増強物質

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 シイタケ菌糸体抽出物を含有する L A K 活性増強物質。

【請求項 2】 末梢血由来のリンパ球に直接作用させることにより L A K 活性を増強させる、請求項 1 記載の L A K 活性増強物質。

【請求項 3】 シイタケ菌糸体抽出物の濃度が  $1 \mu g / ml$  以上である、請求項 2 記載の L A K 活性増強物質。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、腫瘍免疫学の分野に関する。特定すれば、本発明は、抗腫瘍活性および／または抗癌活性を有する免疫療法剤に関する。さらに特定すれば、本発明は、L A K 細胞 (Lymphokine Activated Killer Cell: リンホカイン活性化キラー細胞) の誘導に有用な免疫療法剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

腫瘍免疫学における基本的概念は、腫瘍細胞が腫瘍抗原を有するというところである。即ち、腫瘍細胞に特異な抗原 (TSA: Tumor Specific Antigen)、または正常細胞にもごく微量存在するが細胞の癌化に伴いその発現が増強される腫瘍関連抗原 (TAA: Tumor Associated Antigen) の存在がわかっている。このような腫瘍抗原は自己の細胞の変異に伴って生じる遺伝子自体またはその発現の変化により発現される。抗原性が異常な腫瘍細胞の治療法としては、免疫療法がもっとも一般的であり、腫瘍抗原で免疫したり、免疫機能を増強する薬剤が用いられる。一般に、腫瘍細胞を破壊する活性は正常細胞よりも N K (ナチュラルキラー) 細胞の方が高く、また N K 細胞の活性も免疫療法により増強されることが知られている。N K 細胞は正常個体中にも存在する細胞障害性リンパ系細胞であり、腫瘍細胞、ウイルス感染細胞等に対して M H C 抗原に拘束されずに障害活性を示すことが知られているが、N K 細胞でも殺傷し得ない腫瘍細胞の存在も明らかとな

った。

【0003】

米国NCIのS. Rosenbergは、リンパ球をインターロイキン2 (IL-2) と共に培養すると、広い範囲の腫瘍細胞に細胞障害性を示す、NK細胞でも殺傷不可能な腫瘍細胞を殺傷するキラー細胞が誘導されることを発見した (特開昭62-116518号参照)。このキラー細胞はLAK細胞 (Lymphokine Activated Killer Cell: リンホカイン活性化キラー細胞) と命名された。LAK細胞は、細胞学上は均一な集団ではなく、NK細胞系やキラーT細胞系の細胞集団であることが知られている。近年は、LAK細胞を用いた養子免疫が試みられており (LAK療法)、LAK細胞の繰り返し投与により末期癌の縮小あるいは増殖抑制例が報告されている。しかしながら、LAK療法には多量の白血球分離に対する肉体的負担や高濃度のIL-2投与による重篤な副作用があり、大量培養に関する経済的負担も大きい。具体的には、IL-2を用いたLAK養子免疫療法はIL-2を単独で用いた場合よりも副作用が強く、全身倦怠、悪寒、発熱、低アルブミン、貧血、好酸球増加などの症状は必発である。さらに注目すべきは、重大ないくつかの副作用の発現にLAK細胞の正常細胞に対する傷害活性が関与している可能性が高いことで、造血幹細胞傷害による貧血や血小板現象のほか、リンパ球、マクロファージや血管内皮細胞に対するインビトロ傷害も報告されている。

【0004】

そこで、このような欠点を補う制癌剤の開発が望まれている。

抗癌剤は一般に癌細胞の異常な増殖性を標的としており、阻害対象により分類すれば、核酸合成阻害剤として、例えばアルキル化剤、核酸合成基質アナログ、抗生物質、ステロイドホルモン等があり、有糸分裂阻害剤として植物アルカロイド等がある。しかしながら、これらの抗癌剤は、同時に増殖性の正常細胞である骨髄、胃腸管上皮、毛嚢に対して著しい副作用を示す。即ち、一般的な症状として、悪心、嘔吐、口腔および小腸の潰瘍、下痢、脱毛、血液の有効成分産生の低下をきたす骨髄抑制等を引き起こす。そこで、これらの抗癌剤に代わる物質として、古くから抗癌作用を有することがわかっている安全な細菌類あるいは食品等に含まれる抗癌作用物質が模索されている。例えば、細菌により癌を制圧しよう

とする試みは既に1900年代から始められており、セラチア菌と溶連菌の培養濾液を用いたColey'sトキシン（1964）、BCGによる白血病治療（Mathe, G., Adv. Cancer Res., 14, 1, 1971）およびモルモットにおける癌腫瘍の退縮（Zbar, B., et al., J. Natl. Cancer Inst., 48, 831, 1971）、および酵母壁多糖体の投与によるサルコーマ180等の移植癌に対する有効性等が報告されている。

#### 【0005】

特に、多糖体に関しては、酵母グルカン、酵母マンナン、その他の菌体の多糖体、地衣類および担子菌類の多糖体における抗癌効果の追求に多大な労力が注がれてきた。しかしながら、これらのうちで制癌免疫増強薬として現在市販されているのは、担子菌類のサルノコシカケ科のカワラタケ培養菌糸体由来のクレスチン（呉羽化学、三共製薬：宿主の免疫機能賦活剤）およびシイタケ多糖体のレンチナン並びにスエヒロタケ多糖体などがあるにすぎない。

#### 【0006】

とりわけ、シイタケ（*Lentinus edodes*）は日本並びに中国を代表する食用キノコであって日本では約300年も前から人工栽培が行われてきたが、その薬理効果並びに薬効成分が解明され始めたのはごく最近のことである。例えば、ラット・マウスにおける大腸および肝臓等の移植腫瘍細胞の増殖抑制効果（Sugano, N, et al., Cancer Letter, 27: 1, 1985；鈴木康将ら、日本大腸肛門病会誌、43: 178, 1990）およびマイトジェン効果（Tabata, T. et al., Immunopharmacology, 24: 57, 1992；Hibino, et al., Immunopharmacology, 28: 77, 1994）などが報告されている。

#### 【0007】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明者らは、副作用がなくて安価に入手可能な抗腫瘍剤もしくは抗癌剤、特にLAK療法用の免疫療法剤を提供すべく、シイタケの持つ抗腫瘍活性および／または抗癌活性に着目した。

#### 【0008】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、シイタケの食用形態である子実体の前の形態である菌糸から抽

出された成分中に、子実体をはるかに凌ぐ免疫賦活活性並びに抗腫瘍活性および／または抗癌活性があることを見いだして、本発明を完成するに至った。

【0009】

【発明の実施の形態】

本発明による、LAK療法用の免疫療法剤用のシイタケ菌体抽出物とは、シイタケ菌を固体培地上で培養して得られる菌糸体、好ましくは菌糸体を含む固体培地を水および酵素の存在下で粉碎、分解して得られる抽出物を言う。

【0010】

シイタケ菌糸体抽出物は、好ましくは以下の方法により得られたものを使用するが、これに限定されない。即ち、バカス（サトウキビ濃度がしぼりかす）と脱脂米糠を基材とする固体培地上にシイタケ菌を接種し、次に菌糸体を増殖させて得られる菌糸体を含む固体培地を12メッシュ通過分が30重量%以下となるように解束し、この解束された固体培地に水およびセルラーゼ、プロテアーゼまたはグルコシダーゼから選択される酵素1種またはそれ以上を30-35℃の温度に保ちながら、前記固体培地に添加すると共に、前記固体培地を前記酵素の存在下で粉碎、播潰してバカス繊維少なくとも70重量%以上が12メッシュ通過分であるようにして、次に95℃までの温度に加熱することにより酵素を失活させると共に滅菌し、得られた懸濁状液体を濾過することによりシイタケ菌糸体抽出物を得る。シイタケ菌糸体抽出物はそのまま本発明の免疫療法剤に用いてよいが、これを濃縮、凍結乾燥して粉末として保存して、使用時に種々の形態で使用するのが便利である。凍結乾燥して得られる粉末は褐色粉末であり、吸湿性があり、特異な味と匂いを有する。

【0011】

このようにして得られるシイタケ菌糸体抽出物はフェノール-硫酸法による糖質分析により糖質を25.3%（重量/重量）、ローリー法によるタンパク質分析によりタンパク質を19.7%（重量/重量）、没食子酸を規準とするFolon-Denis法によりポリフェノールを2.6%（重量/重量）含んでいた。シイタケ菌糸体抽出物には、その他に粗脂肪8%、粗灰分22%、糖質以外の可溶性無窒素物を約20%含んでいた。



【0012】

また、シイタケ菌糸体抽出物の構成糖組成（5）は以下のとおりであった。  
 $Xyl : 15.2 ; Ara : 8.2 ; Man : 8.4 ; Gal : 39.4 ; Gal : 5.4 ; GlcN : 12.0 ; GluUA : 11.3$ 。

【0013】

本発明のシイタケ菌糸体抽出物は、ヒト患者の腫瘍免疫活性増強のために、LAK療法においてIL-2の代わりに使用することができる。

【0014】

LAK療法は、一般には、癌患者から得たリンパ球をIL-2と共に組織培養してLAK細胞を誘導し、そして患者の体内に戻す工程からなるが、患者に戻す工程においてIL-2を併用投与する場合もある。

【0015】

本発明のシイタケ菌糸体抽出物は、末梢血に対して直接添加することができるが、添加の前にアセトンによる無菌処理を行うことが好ましい。本発明のシイタケ菌糸体抽出物を直接添加する際の濃度は、好ましくは $1 \mu g/ml \sim 1 mg/ml$ であり、さらに好ましくは $10 \mu g/ml \sim 100 \mu g/ml$ であり、特に好ましくは $10 \mu g/ml \sim 50 \mu g/ml$ である。

【0016】

本発明のシイタケ菌糸体抽出物のLAK活性増強は、高木らの方法に従い（臨床免疫、19:245-249, 1987）、次のとおりに実施することができるが、これに限定されない。

【0017】

被験者から採血した末梢血にヘパリンを加え、Ficoll-Conary液（s.g.=1.077）を用いた比重遠心分離法により界面の単核球を分離する。分離された単核球をPBS（pH7.4、CaおよびMgを含まず）により2～3回洗浄したのち、 $1 \times 10^6/ml$ になるように10%FBS（非働化血清）を加えたRPMI 1640培地（Gibco）に懸濁する。自己血清（血漿）を37℃15分処理してコートしたペトリ皿に移し、37℃1時間培養する。非付着性細胞を回収して、リンパ球分画とする。

【0018】

エフェクター細胞を1ウエルあたりの最終個数が $100\mu\text{l}$ になるように濃度を調節して培養液に浮遊させる。最終培養細胞濃度が $1\times 10^6/\text{ml}$ を越えないようにする。該浮遊液に、シイタケ菌糸体抽出物を最終濃度 $1\sim 100\mu\text{g}/\text{ml}$ になるように加える。96穴U底マイクロテストプレートにエフェクター細胞と抽出物含有培養液 $100\mu\text{l}$ ずつを入れ、炭酸ガス培養器で培養するこの際、自然解離用と最大解離用のウエルを用意して全体がプレートの中央にまとまるようにする。自然解離用のウエルには培養液のみを $200\mu\text{l}$ 入れる。培養は、3日間室温において静置する。対照は何も加えない。培養細胞を再び新鮮な10%FBS添加RPMI 1640培地に懸濁する( $1\times 10^6/\text{ml}$ )。

【0019】

標的細胞である継代培養細胞、好ましくはDaudiあるいはRajiを遠心分離により集菌し、 $100\sim 150\mu\text{Ci}$ の $^{51}\text{Cr}$ -クロム酸ナトリウムを添加する。5%CO<sub>2</sub>培養器にて37℃において1時間培養する。培養細胞をPBSにより3回洗浄後、 $1\times 10^6/\text{ml}$ になるように10%FBS添加RPMI 1640培地に懸濁する。

【0020】

上記マイクロテストプレートの各ウエルについて、最大解離群には1N-HClを分注し、自然解離群(対照)には10%FBS添加RPMI 1640培地を分注し、そして実験解離群にはエフェクター細胞( $50\mu\text{l}$  ( $1\times 10^4/\text{ウエル}$ ) ずつ)を分注する。プレート遠心分離機により800rpmにおいて5分間遠心分離して、5%CO<sub>2</sub>培養器にて37℃において3.5時間培養する。

【0021】

培養したプレートからSOKEN-PET Σ-96にて各ウエルの培養上清を採取し、γシンチレーションカウンターにより放射活性を測定する。

【0022】

LAK療法の効果は、以下の表に従って算出したLAK活性値を比較することにより評価した。

【0023】

実験解離 (cpm) - 自然解離 (cpm)

LAK 活性 % = ----- × 100

最大解離 (cpm) - 自然解離 (cpm)

【0024】

本発明を以下の実施例によりさらに詳細に説明するが、これらはあくまで例示であって、本発明の範囲を限定するためのものではない。本発明の精神から逸脱することなく、本発明に対する様々な変更あるいは修飾がなされてよいことは、当業者には理解される。

【0025】

## 【実施例】

## 実施例 1 : シイタケ菌糸体抽出物の調製

バカス 90 重量部、米糠 10 重量部からなる固体培地に純水を適度に含ませた後に、シイタケ種菌を接種し、温度および湿度を調節した培養室内に放置し、菌糸体を増殖させた。菌糸体が固体培地に密集した後、バカス基材の繊維素を解束し、12メッシュ通過分が24重量%以下となるようにした。この解束された培地 1.0 kg に、純水 3.5 l および精製シルラーゼ 2.0 g を、固体培地を 40℃ に持ちながら加えて培地含有混合物とした。

【0026】

次いで、培地含有混合物を変速付ギヤーポンプにより循環させながら、固体培地にギヤー部分において粉碎および搗潰作用を 200 分間程度加えて、バカス繊維の約 80 重量%が 12メッシュ通過分となるようにした。培地含有混合物の粉碎および搗潰は、該混合物の温度を徐々に上昇させながら実施した。その後、培地含有混合物をさらに 90℃ まで加熱して酵素を失活せしめると同時に滅菌して、90℃ に 30 分間放置した。得られた培地含有混合液を 60メッシュ濾布を用いて濾過してシイタケ菌糸体抽出物とし、濃縮した後、凍結乾燥粉末を得た。

## 実施例 2 : シイタケ菌糸体抽出物対 IL-2 の LAK 活性の比較

被験者 A から採血した末梢血にヘパリンを加え、Ficoll-Conary 液 (s.g. = 1.077) を用いた比重遠心分離法により界面の単核球を分離した。分離された単核球を PBS (pH 7.4、Ca および Mg を含まず) により 2 回洗浄したのち、1

$\times 10^6 / \text{ml}$  になるように10%FBS（非働化血清）を加えたRPMI 1640培地（Gibco）に懸濁した。自己血清（血漿）を37℃5分処理してコートしたペトリ皿に移し、37℃1時間培養した。非付着性細胞を回収して、リンパ球分画とした。

【0027】

エフェクター細胞を1ウエルあたりの最終個数が100  $\mu\text{l}$  になるように濃度を調節して培養液に浮遊させた。該浮遊液に、IL-2を最終濃度25 U/ $\text{ml}$ 、シイタケ菌糸体抽出物を最終濃度1、10、100および1000  $\mu\text{g} / \text{ml}$  になるように加えた。96穴U底マイクロテストプレートにエフェクター細胞と抽出物含有培養液100  $\mu\text{l}$  ずつを入れ、炭酸ガス培養器で培養した。この際、自然解離用と最大解離用のウエルを用意した。自然解離用のウエルには培養液のみを200  $\mu\text{l}$  入れた。培養は、3日間室温において静置した。尚、対照は何も加えなかった。培養細胞を再び新鮮な10%FBS添加RPMI 1640培地に懸濁した（ $1 \times 10^6 / \text{ml}$ ）。

【0028】

標的細胞である継代培養細胞（Daudi）を遠心分離により集菌し、100～150  $\mu\text{Ci}$  の $^{51}\text{Cr}$ -クロム酸ナトリウム（New England Nuclear）を添加した。5%CO<sub>2</sub>培養器にて37℃において1時間培養した。培養細胞をPBSにより3回洗浄後、 $1 \times 10^6 / \text{ml}$  になるように10%FBS添加RPMI 1640培地に懸濁した。

【0029】

上記マイクロテストプレートの各ウエルについて、最大解離群には1N-HClを分注し、自然解離群（対照）には10%FBS添加RPMI 1640培地を分注し、そして実験解離群にはエフェクター細胞（50  $\mu\text{l}$ （ $1 \times 10^4 / \text{ウエル}$ ）ずつ）を分注した。プレート遠心分離機により800rpmにおいて5分間遠心分離して、5%CO<sub>2</sub>培養器にて37℃において3.5時間培養した。

【0030】

培養したプレートからSOKEN-PET  $\Sigma$ -96にて各ウエルの培養上清を採取し、 $\gamma$ -シンチレーションカウンターにより放射活性を測定した。

## 【0031】

LAK活性は以下の表に従って算出した。

$$\text{LAK活性\%} = \frac{\text{実験解離 (cpm)} - \text{自然解離 (cpm)}}{\text{最大解離 (cpm)} - \text{自然解離 (cpm)}} \times 100$$

## 【0032】

結果を表1並びに図1に示す。

## 【0033】

【表1】

実験番号	誘導物質	LAK活性
1	なし	11%
2	IL-2 (最終濃度: 25 U/ml)	55%
3	本発明抽出物 (最終濃度: 1 µg/ml)	14%
4	本発明抽出物 (最終濃度: 10 µg/ml)	20%
5	本発明抽出物 (最終濃度: 100 µg/ml)	14%

## 【0034】

実施例3: シイタケ菌糸体抽出物のLAK活性至適濃度

被験者BおよびCから採血した末梢血を用いて、抽出物の最終濃度を1、5、10および100 µg/mlとした以外は、実施例2の方法に従い、LAK活性を算出した。

## 【0035】

結果を表2並びに図2に示す。

## 【0036】

【表2】

実験番号	誘導物質	LAK活性	
		被験者B	被験者C
1	なし	13%	27%
2	本発明抽出物 (最終濃度: 1 µg/ml)	18%	28%
3	本発明抽出物 (最終濃度: 5 µg/ml)	19%	29%

4	本発明抽出物（最終濃度：10 $\mu$ g/ml）	21%	34%
5	本発明抽出物（最終濃度：50 $\mu$ g/ml）	19%	36%
6	本発明抽出物（最終濃度：100 $\mu$ g/ml）	15%	30%

【0037】

比較例1：クレスチンのLAK活性

被験者Dから採血した末梢血を用いてLAK細胞誘導に際してクレスチンを最終濃度1mg/mlにて用いた以外は、実施例1の方法に従い、LAK活性を算出した。この濃度は、クレスチンを用いた場合に、最も効果的であると言われて居る濃度である。

【0038】

結果を表3並びに図3に示す。

【0039】

【表3】

実験番号	誘導物質	LAK活性
1	なし	14%
2	クレスチン（最終濃度：1mg/ml）	13%

【0040】

【発明の効果】

本発明のシイタケ菌糸体抽出物は、1mg/mlの用量においてもリンパ球がほぼ100%生存していた（顕微鏡観察；結果は示さず）。よって、リンパ球に対する直接の毒性はないと言える。

【0041】

本発明のシイタケ菌糸体抽出物は、最終濃度10  $\mu$ g/mlあるいは50  $\mu$ g/mlにおいてもっとも高いLAK活性を示すことがわかった。これに対して、同様な抗腫瘍免疫活性を有するクレスチンは1mg/mlの濃度であっても対照より活性が低かった。

【0042】

本発明のシイタケ菌糸体抽出物は、副作用が強いIL-2に代えてLAK療法に使用することができる。

【0043】

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、本発明のシイタケ菌糸体抽出物対 I L-2 の L A K 活性%を示す表1のデータを棒グラフにより表す。

【図2】

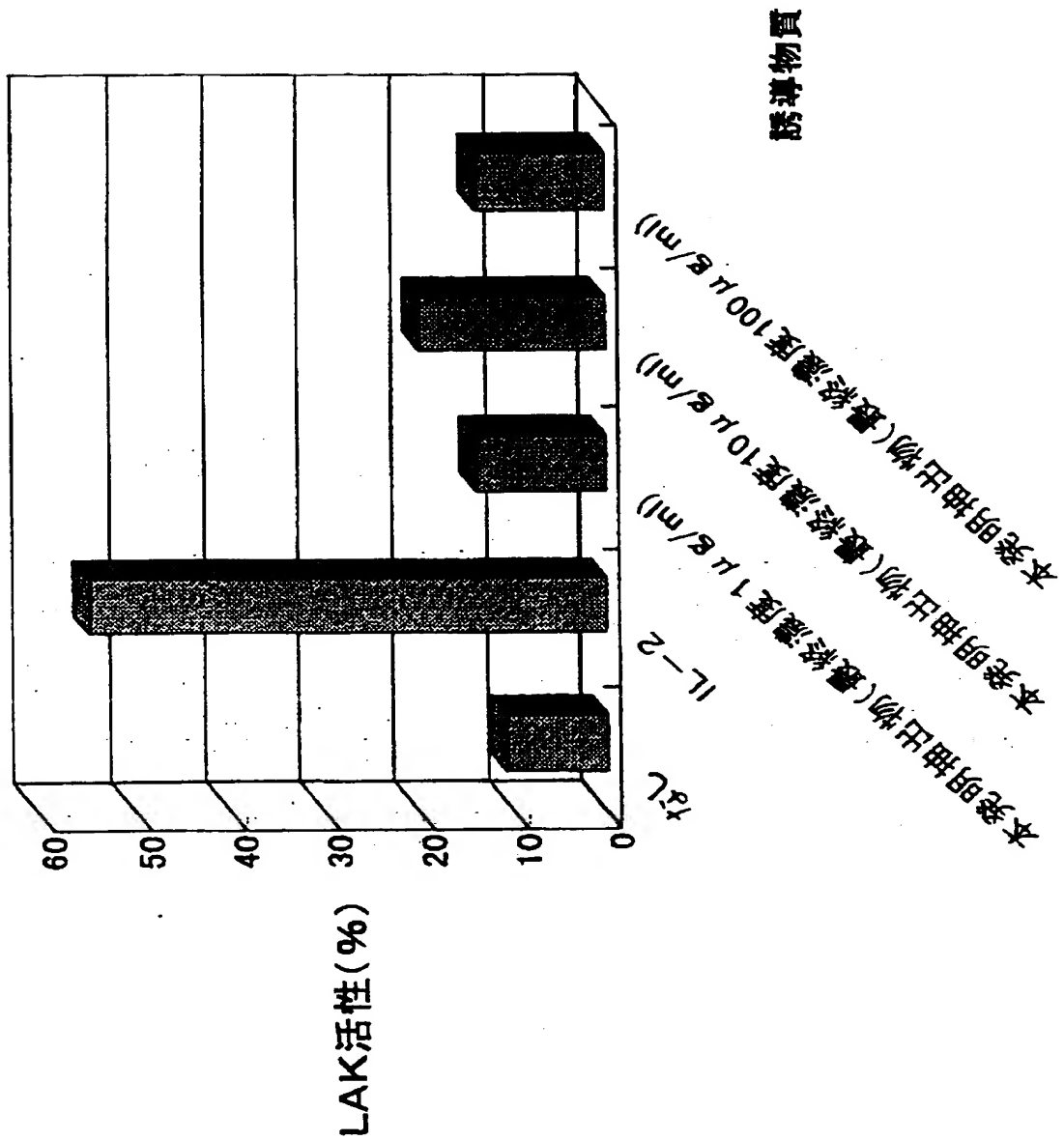
図2は、本発明のシイタケ菌糸体抽出物の濃度変化による L A K 活性の変化を示す表2のデータを棒グラフにより表す。

【図3】

図3は、比較例であるクレスチンの L A K 活性を示す表3のデータを棒グラフにより表す。

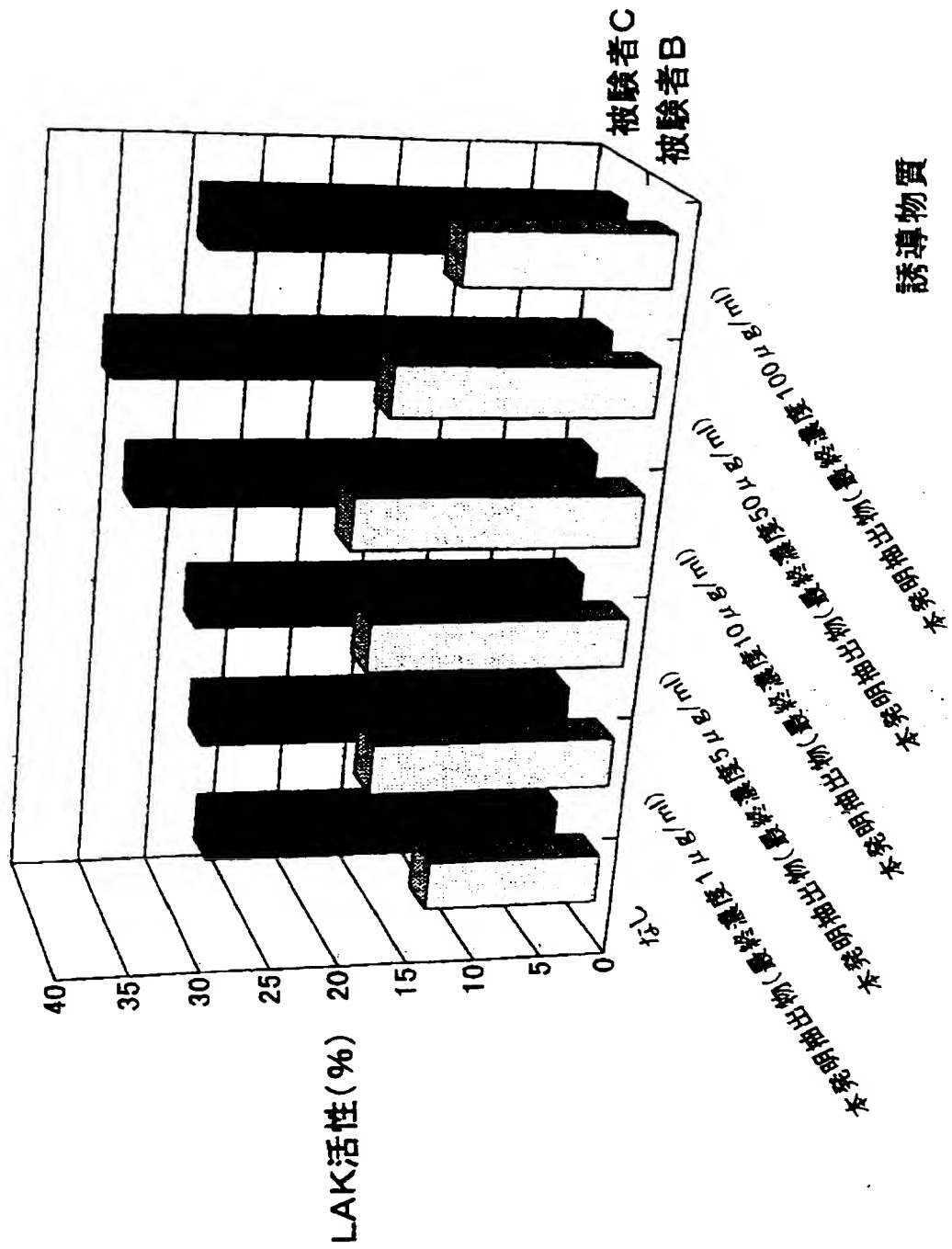
【書類名】 図面

【図 1】

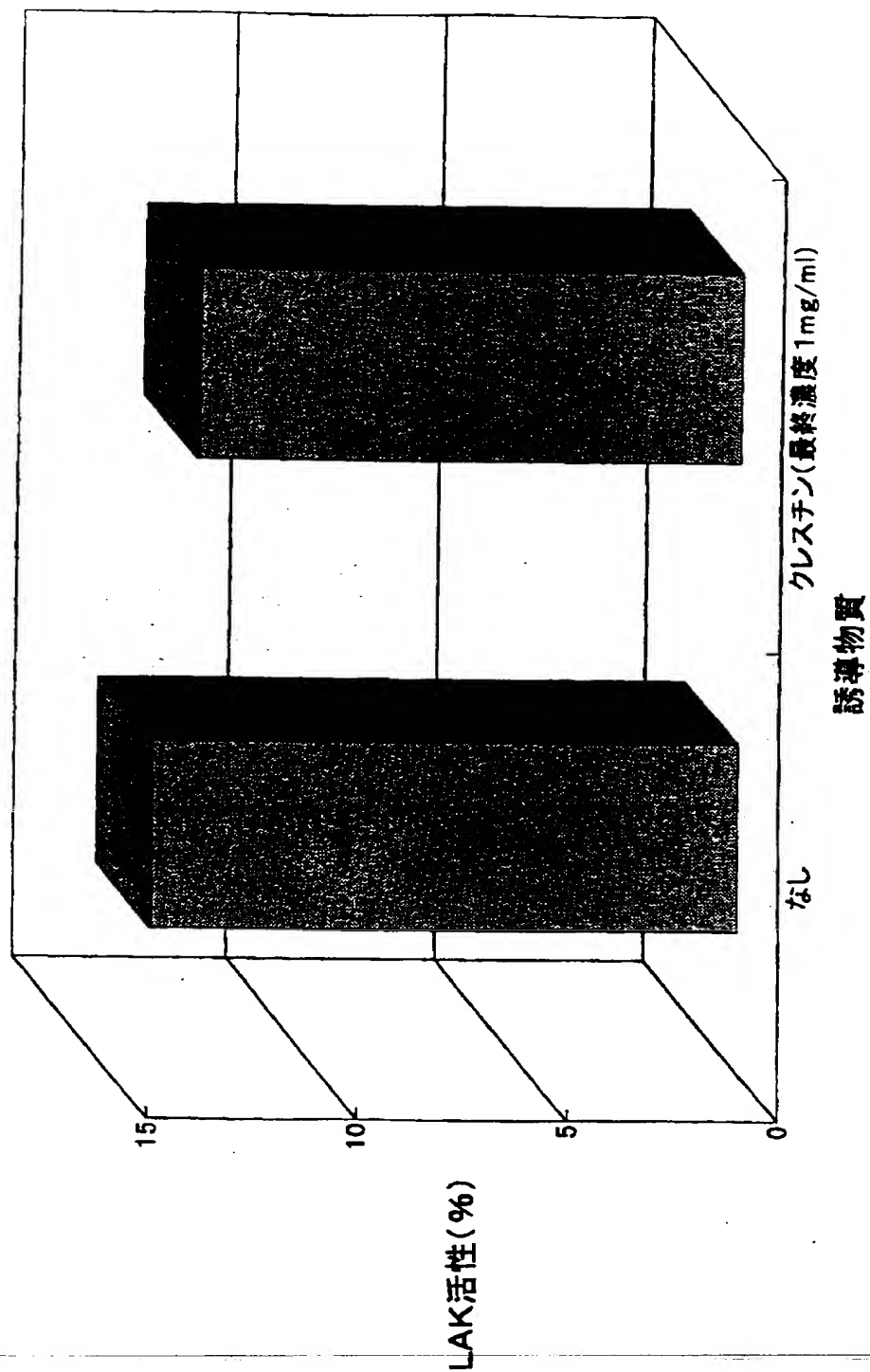


【図 2】





【図 3】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 副作用が無くて安価に入手可能な抗腫瘍剤もしくは抗癌剤、特に L A  
K療法に使用可能な免疫療法剤を提供する。

【解決手段】 シイタケ菌糸体抽出物を I L-2 に代えて用いる。

【選択図】 図 1

【書類名】 職権訂正データ  
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000186588  
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町4丁目3番6号  
【氏名又は名称】 小林製薬株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 390041243  
【住所又は居所】 千葉県我孫子市寿2丁目22番13号  
【氏名又は名称】 長岡 均

【代理人】

申請人  
【識別番号】 100089705  
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所  
【氏名又は名称】 社本 一夫

【代理人】

申請人  
【識別番号】 100071124  
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所  
【氏名又は名称】 今井 庄亮

【代理人】

申請人  
【識別番号】 100076691  
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所  
【氏名又は名称】 増井 忠式

【代理人】

申請人  
【識別番号】 100075236  
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所  
【氏名又は名称】 栗田 忠彦

【代理人】

申請人  
【識別番号】 100075270  
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所  
【氏名又は名称】 小林 泰

【代理人】

申請人  
【識別番号】 100096013

【住所又は居所】	東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所
【氏名又は名称】	富田 博行
【代理人】	申請人
【識別番号】	100091638
【住所又は居所】	東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所
【氏名又は名称】	江尻 ひろ子

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000186588]

1. 変更年月日 1990年 8月20日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町4丁目3番6号

氏 名 小林製薬株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [390041243]

1. 変更年月日 1990年12月14日

[変更理由] 新規登録

住 所 千葉県我孫子市寿2丁目22番13号

氏 名 長岡 均

